# Vergleichende Untersuchungen über Isosterie und Spezifität

---

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Hellmut Ueberwasser
aus Riehen (Basel-Stadt)

---

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1941

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546711_0097

# Vergleichende Untersuchungen über Isosterie und Spezifität

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde vorgelegt der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel

von

Hellmut Ueberwasser
aus Riehen (Basel-Stadt)

BASEL
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A. G.
1941

Genehmigt von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Erlenmeyer* und Dr. *P. Ruggli*.

Basel, den 2. Juli 1940.

Prof. Dr. *T. Reichstein*.
Dekan.

Herrn *Hellmut Ueberwasser* wurde von der philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 2. Juli 1940 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 2. Juli 1940 genehmigten Inaugural-Dissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

*Vergleichende Untersuchungen über Isosterie und Spezifität*

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XXIII, Fasciculus Primus, Secundus und Sextus, 1940.

## Strukturchemische Untersuchungen (I).
## Zur Kenntnis der Ni··-spezifischen Gruppe.

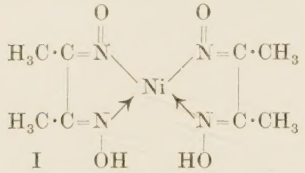
Das Problem der strukturabhängigen spezifischen Wirkungen ist in den verschiedensten Verbindungsgruppen mit den mannigfaltigsten Reaktionen untersucht worden. Theoretisch wichtige Beiträge zu der Frage, was überhaupt hierbei als Strukturmerkmal zur Wirkung gelangen kann, erbrachten die Untersuchungen über die spezifische Fähigkeit gewisser Atomgruppen mit Metallionen stabile Nebenvalenzringe zu bilden. Als Beispiel solcher spezifischer Atomgruppen seien erwähnt die Fe··-spezifische Gruppe, wie sie im $\alpha,\alpha'$-Dipyridyl vorliegt und sodann die Ni··-spezifische Gruppe, die zuerst von *Tschugaeff* im Diacetyl-dioxim[1]) erkannt wurde.

Wir hatten bereits in vorangehenden kurzen Mitteilungen experimentelles Material zur Strukturchemie der mit Fe·· spezifisch reagierenden Verbindungen beigebracht[2]). Die im Folgenden mitzuteilenden Versuche erwiesen sich als besonders interessant, indem es sich am Beispiel der Ni··-spezifischen Gruppe zeigte, dass, um die spezifische Struktur einer solchen Atomgruppe hinreichend zu charakterisieren, theoretische Vorstellungen notwendig sind, die erst in der neueren Strukturchemie entwickelt wurden.

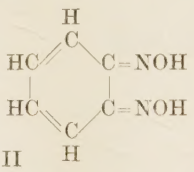
[1]) Z. anorg. Ch. **46**, 144 (1905); B. **41**, 2219 (1908).

[2]) *H. Erlenmeyer* und *Erich H. Schmid*, Helv. **22**, 698 (1939); *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*, Helv. **22**, 938 (1939).

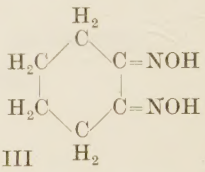
Die strukturchemische Grundlage für die Konstitution der aus Ni$^{\cdot\cdot}$ und Diacetyldioxim sich bildenden Nebenvalenzverbindung brachten die Untersuchungen von *J. Meisenheimer*[1]) und besonders von *P. Pfeiffer*[2]), welche die von *Tschugaeff* gewählte Formulierung ausschlossen und die Formel (I) sicherstellten. Nickel befindet sich in dieser Verbindung in „Scherenbindung" zwischen den Stickstoffatomen der Dioxim-Gruppe[3]). Wichtig für die stereochemische Konfiguration dieser Verbindung war die Feststellung, dass Nickel-diacetyl-dioxim sich diamagnetisch verhält, „dies ist", nach *W. Klemm*[4]), „am einfachsten so zu erklären, dass das Nickelatom mit allen vier Stickstoffatomen, mit denen es in direkter Berührung steht, durch Atombindungen — (d. h. homoeopolar) — gebunden ist." *S. Sugden*[5]) konnte in Übereinstimmung mit dieser Beobachtung, die durch eine ebene Anordnung der Stickstoffatome um das Nickelatom zu erklären ist, beim Acetyl-propionyl-dioxim-Nickel cis-trans-isomere Formen isolieren.




I




II




III

Für das uns interessierende Problem der Spezifität der im Diacetyl-dioxim wirksamen Atomgruppierung war besonders die Untersuchung von Verbindungen wichtig, in denen eine der Bindungen der Ni$^{\cdot\cdot}$-spezifischen Gruppe gleichzeitig einem cyclischen System angehört. Wie *F. Feigl*[6]) feststellt, bildet weder Benzochinon-(1,2)-dioxim (II) noch Naphtochinon-(1,2)-dioxim mit Ni$^{\cdot\cdot}$ einen Nebenvalenzring. Hingegen konnte *O. Wallach*[7]) zeigen, dass im Cyclohexan-dioxim-(1,2) (III) wieder die Ni$^{\cdot\cdot}$-spezifische Gruppierung vorliegt. Gehört demnach die —C—C-Bindung der Dioximgruppe gleichzeitig einem aromatischen System an, so bleibt die Bildung der Nickelverbindung aus, die Reaktionsfähigkeit mit Ni$^{\cdot\cdot}$ ist jedoch vorhanden, wenn die —C—C-Bindung einem hydroaromatischen System angehört.

Ganz anders ist nun das Verhalten von Verbindungen, in denen eine —C = N-Bindung der Dioximgruppe einem aromatischen heterocyclischen System angehört. Wie die Untersuchungen von *B. Emmert* und *Diehl*[8]) und von *Tschugaeff*[9]) gezeigt haben, gibt 2-Pyridylmethyl-ketoxim und die niedrig schmelzende Form des 2-Pyridylphenyl-ketoxim[9]) mit Ni$^{\cdot\cdot}$ den spezifischen Nickel-Nebenvalenzring (IV).

---

[1]) B. **54**, 3206 (1921), und siehe *J. Meisenheimer* „Stereochemie des Stickstoffs", in „Stereochemie", herausgegeben von *K. Freudenberg* (1933).

[2]) B. **61**, 103 (1928); B. **63**, 1811 (1930); J. pr. [2] **124**, 133 (1930), und „Komplexverbindungen" in „Stereochemie" (1933).

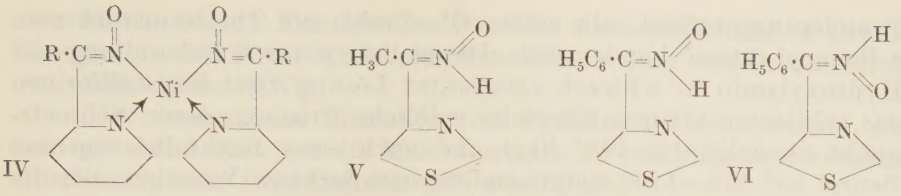
[3]) Über Scherenbindung siehe *G. T. Morgan* und *H. D. K. Drew*, Soc. **117**, 1457 (1920); *J. Errera*, Helv. **20**, 1373 (1937).

[4]) *W. Klemm*, „Magnetochemie" 1936, S. 189. Siehe auch *W. Klemm, H. Jacobi* und *W. Tilk*, Z. anorg. Ch. **201**, 20 (1931).

[5]) Soc. **1932**, 246.

[6]) Qualitative Analyse mit Hilfe von Tüpfelreaktionen, 3. Aufl. (1938), S. 80.

[7]) A. **437**, 148 (1924). [8]) B. **62**, 1738 (1929). [9]) B. **39**, 3382 (1906).



An diese Beobachtung anknüpfend, erschien es uns für die Frage nach der Struktur dieser Ni··-spezifischen Gruppe von grossem Interesse, zu erfahren, wie sich ein Ersatz des Pyridins in diesen zuletzt genannten Verbindungen durch das ähnliche isostere Thiazol auswirkt. Wir stellten daher das entsprechende 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim her (V).

Zur Darstellung des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim wurde das von *O. Diels* und *Farkaš*[1]) beschriebene 1-Brom-diacetyl-monoxim-(3) in üblicher Weise mit Thioformamid kondensiert. Es bildet farblose Prismen, die bei 153—154° schmelzen. Das zugrunde liegende Keton, das 4-Acetyl-thiazol, lässt sich aus dem Oxim durch vorsichtiges Verseifen in guter Ausbeute gewinnen. Durch erneute Oximierung des 4-Acetyl-thiazols wurde nur ein Oxim erhalten, das mit dem durch Ringschluss gewonnenen identisch ist.

Der Versuch mit Nickelsalzen ergab, dass 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim mit Ni·· nicht unter Bildung eines Nebenvalenzringes reagiert. Eine wässrige Lösung von Nickelsulfat mit einer konz. Lösung des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxims in verdünntem Alkohol versetzt, bleibt unverändert.

Das Ausbleiben der Reaktion kann wohl nicht durch die Annahme, dass 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim im Gegensatz zum 2-Pyridyl-methyl-ketoxim in der stereochemischen ungünstigen syn-Form vorliegt, erklärt werden. In der Literatur ist zwar vielfach die Auffassung zu finden, dass in den Fällen, wo Ketone mit Hydroxylamin — statt der theoretisch zu erwartenden zwei stereoisomeren Formen — nur eine Form eines Ketoxims liefern, diese eine Form einer bestimmten Konfiguration angehört[2]). Die gegen diese Vorstellung von *W. Hückel*[3]) geltend gemachten Überlegungen und Berechnungen scheinen uns die Stabilitätsbeziehungen bei Ketoximen jedoch richtiger zu charakterisieren.

Um experimentell gesicherte Grundlagen für theoretische Erörterungen zu haben, wurde noch das Thiazolyl-phenyl-keton hergestellt und oximiert. Hiebei bildeten sich, wie zu erwarten war, zwei isomere 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxime, die durch Auslese und fraktionierte Krystallisation getrennt werden konnten (VI)[4]).

4-Thiazolyl-phenyl-ketoxim wurde auf zwei Wegen erhalten. Acetyl-benzoyl, nach *Borsche*[5]) hergestellt, wurde bromiert und das

[1]) B. **43**, 1959 (1910).

[2]) Literatur siehe *G. Wittig*, „Stereochemie" 1930, S. 198.

[3]) *W. Hückel* und *Sachs*, A. **498**, 166 (1932) und *W. Hückel* „Theoretische Grundlagen der organischen Chemie", 2. Aufl. 1934, Bd. 1, S. 79 u. S. 297.

[4]) In der nach *P. Pfeiffer* reagierenden tautomeren Aminoxydform geschrieben.

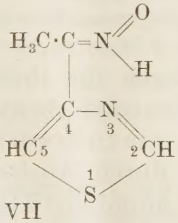
[5]) B. **40**. 740 (1907).

Bromierungsprodukt, ein gelbes Öl, direkt mit Thioformamid zum 4-Benzoyl-thiazol kondensiert. Dieses liefert durch Behandlung mit Hydroxylamin in schwach essigsaurer Lösung zwei Krystallformen des gebildeten Oxims; einerseits gelbliche Prismen, deren Schmelzpunkt zunächst bei 165° liegt und nach einer Krystallisation aus Benzol auf 174—175° steigt, andererseits farblose Nadelbüschel, die bei 104—105° schmelzen und in Wasser erheblich leichter löslich sind als die Krystalle der hochschmelzenden Form. Für den zweiten Weg wurde das nach den Angaben von *Borsche* gewonnene α-Phenyl-α-oximido-β-keto-propan in methanolischer Lösung bromiert. Das bromierte Produkt, 1-Brom-3-isonitroso-3-phenyl-aceton, krystallisiert in rötlichen Nadeln vom Smp. 143°. Der Ringschluss mit Thioformamid lieferte nur eine Form des Oxims, nämlich die höherschmelzende. — Das 4-Benzoyl-thiazol, welches sowohl auf dem ersten Wege direkt als auch durch Verseifen des Oxims erhalten werden kann, schmilzt bei 49,5°.

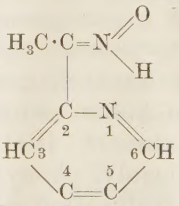
Während nun beim 2-Pyridyl-phenyl-ketoxim die niedrig schmelzende Form mit Ni$^{\cdot\cdot}$ einen stabilen Nebenvalenzring bildet, konnte mit keinem der beiden 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxime und Nickelsulfatlösungen eine Reaktion erhalten werden.

Die Versuche zeigen demnach, dass in diesen Verbindungen bei einem Ersatz des Pyridins durch Thiazol die Spezifität der Gruppe gegenüber Nickel verloren geht. Dies Ergebnis ist umso bemerkenswerter, als z. B. nach *F. C. Schmelkes*[1]) in einer spezifischen Verbindung wie im Vitamin $B_1$ Thiazol und Pyridin sich ohne Verlust der Vitaminwirkung vertreten können.

Es stellt sich nun die Frage, welche Strukturänderung in der Nickel-spezifischen Gruppe bedeutet ein Ersatz des Pyridins durch Thiazol? 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim (VII) lässt sich in gleicher Weise schreiben wie 2-Pyridyl-methyl-ketoxim (VIII).



VII



VIII

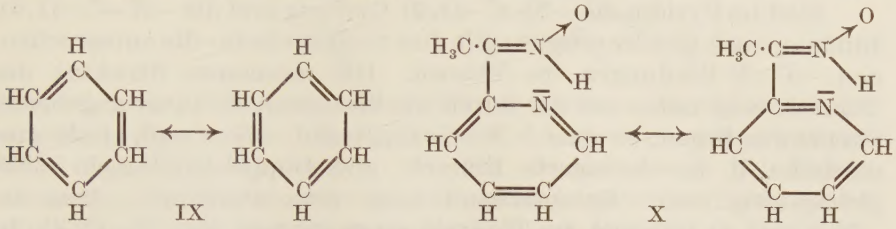
In diesen Formeln ist aber nun die Fixierung der doppelten und der einfachen Bindungen nach der *Kekulé*'schen Schreibweise für aromatische Verbindungen sicher nicht berechtigt. Richtiger ist es, wie besonders durch die Untersuchungen von *E. Hückel*[2]) gezeigt

[1]) Science **90**, 113 (1939); Am. Soc. **61**, 2562 (1939).

[2]) Z.El.Ch. **43**, 752, 827 (1937); siehe auch besonders *B. Eistert* „Tautomerie und Mesomerie" 1938, S. 76 und Z. Angew. Ch. **52**, 353 (1939); *L. Pauling*, J. Chem. Phys. **1**, 280 (1933); *L. Pauling* und *G. W. Wheland*. Am. Soc. **57**, 2086 (1935).

wurde, die beiden *Kekulé*'schen Formeln einer aromatischen Verbindung, z. B. des Benzols, nur als Grenzformen einer mesomeren Struktur aufzufassen (IX)[1]).

Der aromatische Charakter des Pyridins ist unbezweifelt, und entsprechend lässt sich die Mesomerie des 2-Pyridyl-methyl-ketoxims durch folgende Grenzformen (X) ausdrücken:

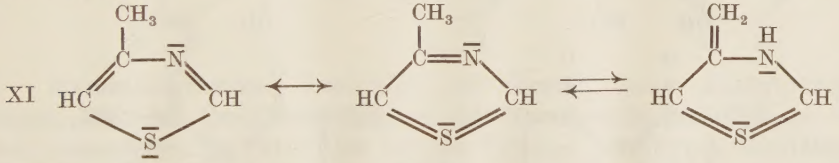


IX X

Für das Thiazol lässt die klassische Strukturformel den aromatischen Charakter nicht ohne weiteres erkennen, das chemische Verhalten beweist jedoch eindeutig, dass auch Thiazol zu den echten aromatischen Verbindungen zu rechnen ist.

*P. Jacobson*[2]) verweist bei einer Besprechung des aromatischen Charakters ausdrücklich auf die Zugehörigkeit des Thiazols zur aromatischen Gruppe. In neuester Zeit haben *J. P. Wibaut* und *H. E. Jansen*[3]) und auch *E. Ochiai* und *F. Napasawa*[4]) in vergleichenden Untersuchungen an Thiazol und Pyridin Substitutionsreaktionen vorgenommen und gefunden, dass Thiazol und seine Derivate sich bei Halogenierungen, Nitrierungen, Sulfonierungen und anderen typischen Reaktionen wie echte aromatische Verbindungen verhalten.

Wir haben seinerzeit einen experimentellen Beitrag zur Bestätigung der aromatischen Struktur des Thiazols erbracht, indem wir bei Austauschversuchen von Methylthiazol-Verbindungen in Deuteriumoxyd fanden, dass die Wasserstoffatome der Methylgruppe nicht nur in 2-, sondern auch in 4-Stellung im Thiazol austauschen[5]). — Ein solcher Austausch lässt nun auf das Vorhandensein eines tautomeren Gleichgewichts schliessen und eine solche Tautomerie kann wiederum für eine 4-Methyl-thiazol-Verbindung nur unter Annahme einer aromatischen, d. h. mesomeren Struktur des Thiazols geschrieben werden (XI).



XI

[1]) Wir schreiben hier und bei den folgenden Mesomerieformeln nur die für die Diskussion notwendigen Grenzformen hin und lassen andere z. B. beim Benzol die *Dewar*-, *Ladenburg*-, *Claus*-Strukturen oder polare Strukturen weg. — In den mesomeren Formeln, in denen Elektronenformeln vorliegen, — d. h. jedem Valenzstrich ein bindendes oder einsames Elektronenpaar entspricht (siehe *B. Eistert* B. **71**, 237 (1938)) — sind im Unterschied zu den klassischen Strukturformeln die Bindungen durch stärkeren Druck wiedergegeben.

[2]) Lehrbuch der organischen Chemie, II, 3, S. 11 (1923).

[3]) R. **53**, 77 (1934) und *Wibaut*, B. **72**, 1708 (1939).

[4]) B. **72**, 1470 (1939); J. pharm. Soc. Japan **59**, 43 (1939).

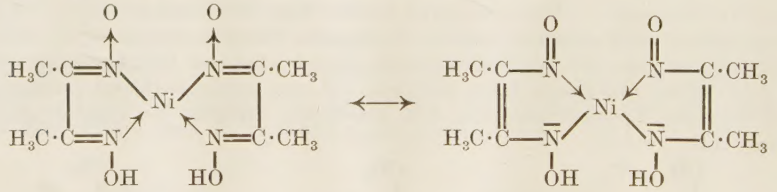
[5]) *H. Erlenmeyer* und *H. M. Weber*, Helv. **21**, 863 (1938); *H. Erlenmeyer, H. M. Weber* und *P. Wiessmer*, Helv. **21**, 1017 (1938).

Chemisches Verhalten und die angegebenen Austauschversuche beweisen zur Genüge, dass Thiazol wie Pyridin einen echten aromatischen Charakter besitzt. Jedoch gilt, worauf *E. Hückel*[1]) besonders hinweist, bei diesen heterocyclischen Verbindungen gegenüber dem Benzol, dass „die Bindungen zwischen verschiedenen Paaren von Nachbaratomen nicht mehr gleichwertig sind".

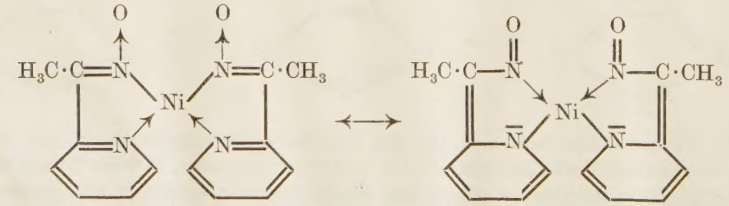
Sind im Pyridin die —N—C—(1,2)-Bindung und die —N—C—(1,6)-Bindung noch gleichwertig, so gilt dies nicht mehr für die entsprechenden —C—N-Bindungen im Thiazol. Die mesomere Struktur des Thiazols wird näher bei der durch die klassische Struktur gegebenen Grenzform liegen, so dass —N—C—(3,2) und —N—C—(3,4) als aromatische, d. h. überlagerte Einfach- und Doppel-Bindungen nicht gleichwertig sind. Entsprechend muss man annehmen, dass die —N—C—(3,4)-Bindung des Thiazols einerseits und die —N—C—(1,2)-Bindung des Pyridins anderseits beide aromatisch, aber doch verschieden sind. Dieser Unterschied in der mesomeren Struktur ist es nun vermutlich, der sich im andersartigen Verhalten der Ketoxime des Pyridyl-methyl-ketons und des Thiazolyl-methyl-ketons gegenüber Nickel auswirkt.

Deutlicher wird dies, wenn man den Nebenvalenzring mit Nickel als Ringatom, wie es bereits *B. Eistert*[2]) annimmt, gleichfalls als mesomeres System auffasst. Für das Beispiel des Diacetyl-dioxim-Nickel können folgende Formeln als Grenzformen gelten (XII). Für das 2-Pyridyl-methyl-ketoxim lassen sich als Grenzformen die Formeln (XIII) angeben.

XII



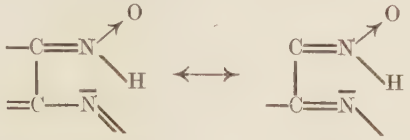
XIII



Eine entsprechende Mesomerie des Nebenvalenzringes lässt sich mit der zweiten *Kekulé*'schen Grenzform des Pyridin und entsprechend mit der klassischen Formel des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim nicht formulieren. Dass die Struktur des Thiazols jedoch nicht allein durch diese klassische Formel richtig wiedergegeben wird, lässt sich,

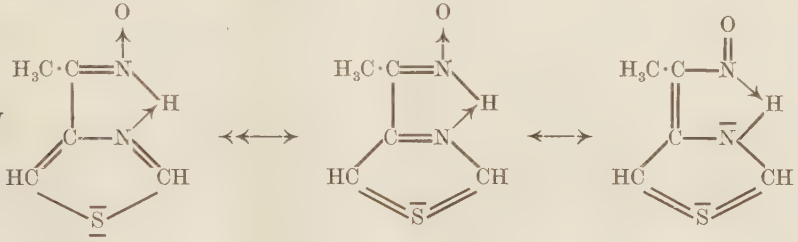
[1]) loc. cit. S. 779. [2]) „Tautomerie und Mesomerie", S. 164.

wie bereits ausgeführt, aus dem aromatischen Charakter des Thiazols herleiten. Diese Überlegungen erlauben nun eine deutlichere Fassung der oben formulierten Erklärung, warum im 4-Thiazolyl-ketoxim die Gruppe

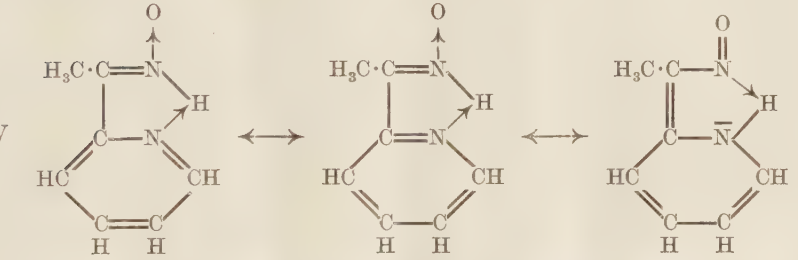


nicht mehr die Fähigkeit besitzt, $Ni^{\cdot\cdot}$ zu binden. Sie führen zu der Annahme, dass an der Mesomerie des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim (XIV) die Thiazolstruktur[1]), von der ein mesomerer $Ni^{\cdot\cdot}$-Nebenvalenzring abgeleitet werden könnte, nicht in gleichem Umfange beteiligt ist wie die entsprechende Struktur des Pyridins an der Mesomerie des 2-Pyridyl-methyl-ketoxim (XV).

XIV



XV



Zusammenfassend lässt sich auf Grund dieser Ausführungen sagen, dass die Reaktionsfähigkeit der $Ni^{\cdot\cdot}$-spezifischen Gruppe von der mesomeren Struktur der an der Gruppe beteiligten Bindungen abhängt. Verallgemeinert führen die beschriebenen Versuche zu der Vermutung, dass bei der Erforschung von Zusammenhängen zwischen Struktur und spezifischen Wirkungen nicht nur die in den klassischen Formeln auszudrückenden Strukturmerkmale zu berücksichtigen sind, sondern dass es möglich ist, dass sogar ausgesprochen qualitative Spezifitätsunterschiede sich erst unter Berücksichtigung der durch die moderne Strukturchemie erfassten Strukturmerkmale deuten lassen.

[1]) Mit Wasserstoff in Scherenbindung bzw. Wasserstoffbindung.

## Experimenteller Teil.

1-Brom-diacetyl-monoxim-(3) wurde nach *O. Diels* und *Farkaš*[1]) hergestellt und in einem ersten Versuch zur Ermittlung seiner Kondensationsfähigkeit mit Thioharnstoff zur Reaktion gebracht.

### 2-Amino-4-thiazolyl-methyl-oxim.

1,8 g 1-Brom-diacetyl-monoxim in 2,5 cm³ Aceton wurden zu einer heissen Lösung von 0,76 g Thioharnstoff und 15 cm³ Aceton gegeben. Nach kurzem Erwärmen trat eine voluminöse Fällung ein. Nach dem Erkalten wurde filtriert und getrocknet. Ausbeute 2,3 g. Das gewonnene Hydrobromid des 2-Amino-4-thiazolyl-methyl-ketoxims ist gut wasserlöslich. Aus der wässrigen Lösung scheidet sich das Oxim auf Zusatz von Sodalösung in farblosen Nädelchen ab. 2-Amino-4-thiazolyl-methyl-ketoxim ist in Wasser, Äther, Benzol schwer, in Methanol und Äthylalkohol wenig löslich. Das aus Benzol umkrystallisierte Produkt schmilzt bei 194°.

4,060; 2,880 mg Subst. gaben 0,9874; 0,7056 cm³ $N_2$ (25°, 719 mm; 25°, 719 mm)
$C_5H_7ON_3S$ Ber. N 26,72 Gef. N 26,35; 26,55%

### 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim.

Zu einer Lösung von 2 g rohem Thioformamid in 30 cm³ Äther wurde 1,8 g Brom-diacetyl-monoxim, in wenig Aceton gelöst, gegeben. Unter Selbsterwärmung scheidet sich das gebildete Hydrobromid in krystallisierter Form ab und wurde nach einer Stunde durch Filtration gewonnen. Ausbeute 2 g. Das Hydrobromid wird bereits zum Teil durch Wasser und vollends durch Sodalösung zerlegt, wobei sich das Oxim abscheidet. 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim lässt sich aus Alkohol oder Benzol umkrystallisieren. Farblose Prismen vom Smp. 153—154°. Das Oxim ist in 1-n. Natronlauge löslich.

3,115; 3,085 mg Subst. gaben 0,5752; 0,5659 cm³ $N_2$ (24°, 718 mm; 24°, 718 mm)
18,260; 18,630 mg Subst. gaben 30,290; 30,940 mg $BaSO_4$
$C_5H_6ON_2S$ Ber. N 19,72 S 22,55%
Gef. „ 20,05; 19,92 „ 22,78; 22,82%

### 4-Acetyl-thiazol.

5 g Hydrobromid des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxims, in 40 cm³ Eisessig gelöst mit 10 g pulverisiertem Natriumbisulfit versetzt, wurden während 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach weiterem Zusatz von 5 g Bisulfit und 20 cm³ Eisessig wird erneut eine Stunde erwärmt, darauf die heisse Lösung mit 40 cm³ konz. Salzsäure portionsweise versetzt und nochmals 30 Minuten im Sieden gehalten. Bei etwa 50° wurde von ausgeschiedenen Salzen abfiltriert und das Filtrat auf das halbe Volumen eingeengt. Der Rückstand wurde nach dem Erkalten mit Benzol überschichtet, mit 30-proz. Natronlauge alkalisch gemacht und noch warm mit Benzol extrahiert. Die hellgelb gefärbte

[1]) Loc. cit. S. 1959.

Benzollösung wurde stark eingeengt und das Keton in gelblichen Nadeln erhalten. Ausbeute 2,1 g. Um das 4-Acetyl-thiazol auch von möglicherweise anhaftenden Spuren eines 1,2-Diketons zu befreien, wurde es zweimal aus Petroläther unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert und sodann sublimiert. Farblose Nadeln, Smp. 56°.

3,500; 3,740 mg Subst. gaben 6,080; 6,520 mg $CO_2$ und 1,370; 1,500 mg $H_2O$

$C_5H_5ONS$ Ber. C 47,23 H 3,95%

Gef. „ 47,38; 47,55 „ 4,37; 4,48%

### Oximierung des 4-Acetyl-thiazols.

Da bei der oben angegebenen direkten Darstellung des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxims nur eine Form des Oxims sich isolieren liess, möglicherweise aber die beiden stereoisomeren syn- und anti-Formen existieren, wurde 4-Acetyl-thiazol unter Variation der Bedingungen oximiert. Aber die Reaktion in 1. schwach salzsaurer, 2. schwach essigsaurer, 3. kaliumcarbonat-alkalischer Lösung mit Hydroxylamin ergab stets nur das oben beschriebene 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim.

### Verhalten des 4-Thiazolyl-methyl-ketoxim gegenüber Ni$^{++}$.

Es wurde mit den auf den angegebenen Wegen erhaltenen Oximpräparaten und auch mit dem direkt durch Ringschluss gewonnenen Produkt in alkoholischer Lösung das Verhalten gegen Nickelsulfatlösung geprüft. In keinem Falle zeigten sich Anzeichen einer Komplexbildung, auch nach tropfenweisem Zusatz von Ammoniak bleibt jede charakteristische Fällung oder Färbung aus[1]).

### 4-Benzoyl-thiazol.

3 g Acetyl-benzoyl, nach den Angaben von *Borsche*[2]) hergestellt, wurden in 25 cm$^3$ Schwefelkohlenstoff gelöst und unter Rückfluss im Sonnenlicht mit 1,6 g Brom in 10 cm$^3$ Schwefelkohlenstoff versetzt. Nach Beendigung der Bromwasserstoffentwicklung wurde der Schwefelkohlenstoff abdestilliert. Das Bromierungsprodukt, ein gelbes, die Schleimhäute reizendes Öl, zeigte keine Krystallisationstendenz. Es wurde direkt in 30 cm$^3$ Äther aufgenommen und zu einer Lösung von 2 g rohem Thioformamid in 30 cm$^3$ Äther gegeben und während 20 Minuten auf 30° erwärmt. Das gebildete Hydrobromid wird in 4-n. Salzsäure gelöst, diese Lösung filtriert, mit Sodalösung alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde das Benzol abdestilliert, der Rückstand, ein dunkelgelbes Öl, wurde in Petroläther gelöst und mit Aktivkohle gereinigt. Aus der Lösung liessen sich farblose Prismen vom Smp. 49,5° gewinnen.

2,946 mg Subst. gaben 0,192 cm$^3$ $N_2$ (20°, 740 mm)

$C_{10}H_7ONS$ Ber. N 7,41 Gef. N 7,49%

[1]) Versetzt man eine solche ammoniakalische Lösung, die Ni$^{++}$ und Reagenz enthält, mit Hydroxylamin, so tritt schwache Rosafärbung auf. Acetonoxim an Stelle von Hydroxylamin bleibt ohne Wirkung. [2]) Loc. cit., S. 740.

### 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxim.

Zur Oximierung wurden 0,9 g 4-Benzoyl-thiazol in 50-proz. Alkohol gelöst, mit 1,5 g Hydroxylamin-chlorhydrat und Natriumacetat im Überschuss versetzt und 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Darauf wird die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert und die Lösung gekühlt. Es bildeten sich zweierlei Krystalle, die durch Auslese getrennt werden konnten: a) gelbliche Prismen Smp. 165° unscharf, b) farblose Nadeln Smp. 104—105° scharf. Da sich die letztgenannten Krystalle vom Smp. 104—105° nicht ohne Umlagerung umkrystallisieren liessen (der Schmelzpunkt stieg nach einmaligem Umkrystallisieren aus Benzol von 104—105° auf ca. 167°), wurden beide direkt analysiert.

Smp. 165°: 2,874 mg Subst. gaben 0,345 cm³ $N_2$ (20°, 735 mm)
Smp. 104—105°, 2,346 mg Subst. gaben 0,286 cm³ $N_2$(18°, 735 mm)
$C_{10}H_8ON_2S$ Ber. N 13,72 Gef. N 13,55; 13,82%

Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Benzol erhält man aus beiden Formen des Oxims schliesslich farblose Prismen vom Smp. 174—175°.

Diese Form des 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxims wird auch durch direkte Synthese aus 1-Brom-isonitroso-phenyl-aceton und Thioformamid erhalten. 3,3 g α-Phenyl-α-oximido-β-keto-propan[1]) wurden in mit Natriumbromid gesättigtem Methanol gelöst, in einem Pyrexkölbchen mit 3,2 g Brom versetzt, während 10 Minuten im Lichte einer Quarzlampe geschüttelt. Durch allmähliches Verdünnen mit Wasser wurde das Bromierungsprodukt abgeschieden. 1-Brom-3-isonitroso-3-phenyl-aceton, aus Benzol krystallisiert, bildet rötliche Nadeln vom Smp. 143°. 1,2 g des so gereinigten Präparates wurden, in wenig Aceton gelöst, zu einer Lösung von 1 g rohem Thioformamid in 15 cm³ Äther gegeben. Nach einem kurzen Erwärmen auf 30° wurden nach 5 Stunden durch Filtration 1,1 g des Hydrobromid des 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxims erhalten. Nach dem Zerlegen mit Sodalösung erhält man das Oxim, das nach dem Umkrystallisieren aus Benzol bei 174—175° schmilzt und welches mit dem durch Oximierung des Ketons gewonnenen höherschmelzenden Oxim identisch ist. In der beim 4-Acetyl-thiazol angegebenen Weise liess sich auch dieses Oxim zu dem bereits beschriebenen 4-Benzoyl-thiazol verseifen.

### Verhalten gegen Nickelsulfat.

Das bei 104—105° und auch das bei 174—175° schmelzende Isomere des 4-Thiazolyl-phenyl-ketoxims wurde in alkoholischer Lösung in mehreren Versuchen zu einer Nickelsulfatlösung gegeben und vorsichtig Ammoniak zugefügt. In keinem der Versuche zeigten sich Anzeichen einer Komplexsalzbildung.

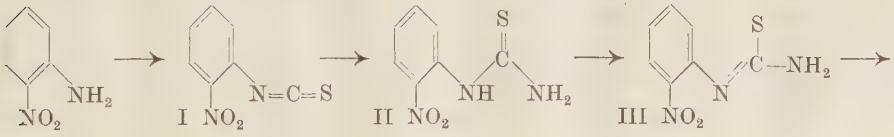
[1]) *Borsche*, loc. cit., S. 739.

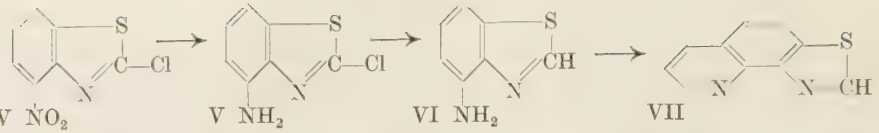
## Über die Darstellung des Pyridino-2′,3′:4,5-benzthiazols (Chinthiazol).

—

Für vergleichende Untersuchungen über die Ferro-spezifische Gruppe benötigten wir Pyridino-2′,3′:4,5-benzthiazol (VII), ein aus je einem Pyridin-, Benzol- und Thiazol-Kern annelliertes Ringsystem, wofür wir die Bezeichnung „Chinthiazol" in Vorschlag bringen. Im Folgenden teilen wir dessen Synthese mit.

Nachdem Vorversuche, den Thiazolring in 7,8-Stellung an den Chinolinkern anzubauen, keine einladenden Resultate zeigten, wurde folgender Weg eingeschlagen:






Die bereits bekannten Stufen I—III konnten erheblich verbessert werden[1]). Für 2-Amino-4-nitro-benzthiazol (III) geben *G. M. Dyson*, *R. F. Hunter* und *R. W. Morris*[2]) einen Schmelzpunkt von 232° (Verkohlung) an; wir fanden 254° (ohne Zersetzung). Das zur Diazotierung dieses sehr resistenten Amins angewandte Verfahren werden wir in einer späteren Mitteilung besprechen. Der Ersatz der Diazoniumgruppe durch Chlor erfolgte nach *Gattermann*. Im 2-Chlor-4-nitro-benzthiazol (IV) ist das Halogen sehr beweglich; schon bei Zimmertemperatur, rasch in der Wärme, bildet es mit Ammoniak das Amin (III) zurück. Wir erwarteten deshalb, dass dieses Halogen bei der Behandlung mit Wasserstoff und *Raney*-Nickel in methanolischer Lösung unter Zusatz von Kaliumacetat zuerst, oder bei der Reduktion der Nitrogruppe, durch Wasserstoff ersetzt würde. Es wurde jedoch nur die für die Reduktion der Nitrogruppe berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Auch nach Zusatz von Alkali ging die Hydrierung nicht weiter. Das gebildete 2-Chlor-4-amino-benzthiazol zersetzt sich beim Erwärmen in hydrophilen Lösungsmitteln. Bei einem zweiten Ansatz wurde deshalb die Reduktion der Nitrogruppe in einer Emulsion von Benzol und Wasser vorgenommen, wodurch sich die Aufarbeitung vereinfacht. Die Überführung in das 4-Amino-benzthiazol (VI) wurde dann mittels Jodwasserstoff und Phosphor erreicht. Der Aufbau des Pyridinkernes gelang aus dem 4-Amino-benzthiazol durch vorsichtige *Skraup*'sche Reaktion in Anlehnung an das Verfahren von *G. F. Smith* und *C. A. Getz*[3]). Das Chinthiazol bildet farblose Nadeln vom Smp. 158°. Die Bildung eines Hydrates wurde nicht beobachtet.

## Experimenteller Teil.

### 2-Nitro-phenylsenföl (I).

Zu einer unter Rückfluss siedenden Lösung von 34 g Thiophosgen in 100 cm³ Chloroform wurden innert 2 Stunden 32 g o-Nitranilin, in 200 cm³ Chloroform gelöst, zugetropft und danach noch 3 Stunden weitererwärmt. Nach dem Abkühlen wurde von einer kleinen Menge Nitranilin-chlorhydrat abfiltriert und die Chloroformlösung eingeengt. Das 2-Nitro-phenylsenföl wurde sogleich in gut krystallisierter Form vom Smp. 72° erhalten. Ausbeute 39,6 g.

[1]) Vgl. *F. Arndt* und *B. Rosenau*, B. **50**, 1255 (1917).
[2]) Soc. **1927**, 1192.
[3]) Chem. Reviews **16**, 113—120 (1935).

### 2-Nitro-phenylthioharnstoff (II).

39 g 2-Nitro-phenylsenföl wurden in 300 cm³ Alkohol und 400 cm³ bei 0° gesättigtem wässrigem Ammoniak unter Umschwenken erwärmt — wobei rasch Lösung eintrat — und kurz zum Sieden erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Hauptmenge des Alkohols abdestilliert und auf 0° gekühlt. Das als roter Brei abgeschiedene Rohprodukt wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Gelbe Blättchen, Smp. 136°. Reinausbeute 26 g (61%). Als Nebenprodukt wurden aus dem Filtrat der Reaktionslösung durch Ansäuern mit verdünnter Essigsäure 8 g 2-Nitro-phenylcyanamid[1]) erhalten.

### 2-Amino-4-nitro-benzthiazol (III).

10 g 2-Nitro-phenylthioharnstoff wurden in 100 cm³ Chloroform aufgeschwemmt, 9 g Brom in 20 cm³ Chloroform unter Umschwenken zugesetzt, ebenso nach 15 Minuten weitere 4 g Brom in 10 cm³ Chloroform. Die Mischung, die anfangs eine schwache Wärmetönung zeigte, blieb stehen, bis sich zwei flüssige Schichten gebildet hatten (4 Stunden). Danach wurde am Rückflusskühler erwärmt; die Bromwasserstoffentwicklung war in 15 Minuten beendet. Chloroform und überschüssiges Brom wurden abdekantiert und das Ringschlussprodukt weitere 15 Minuten mit 30 cm³ Chloroform am Rückfluss gehalten. Nun wurde wieder abdekantiert und das Produkt im Vakuum auf dem Wasserbad getrocknet; 13,8 g hellgelbes Hydrobromid des 2-Amino-4-nitro-benzthiazol. Dieses wurde pulverisiert und mit bisulfithaltigem Wasser zerlegt, dann nach kurzem Stehen mit Natronlauge alkalisch gemacht, abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhielt so das 2-Amino-4-nitro-benzthiazol als gelbes Krystallmehl in quantitativer Ausbeute. Es lässt sich aus Amylalkohol in gelben flachen Nadeln gewinnen, die bei 254° unzersetzt schmelzen.

3,295 mg Subst. gaben 0,627 cm³ $N_2$ (19°, 737 mm)
$C_7H_5O_2N_3S$ Ber. N 21,54 Gef. N 21,57%

### 2-Chlor-4-nitro-benzthiazol (IV) und 2-Chlor-4-amino-benzthiazol (V).

10 g rohes 2-Amino-4-nitro-benzthiazol (0,05 Mol) wurden in einer Reibschale in 100 cm³ Phosphorsäure ($d$ = 1,7) bei 40—50° gelöst, in einen geschlossenen Rührkolben mit wirksamem Rührwerk gebracht und mit 25 cm³ Phosphorsäure nachgespült. Dann wurde mit Kältemischung gekühlt, bei +5° 20 cm³ Salpetersäure ($d$ = 1,4) zugegeben und bei −15° bis −13° 3,8 g Natriumnitrit (technisch), in 6 cm³ Wasser gelöst, durch eine feine Düse innert 10 Minuten unter gutem Rühren eingespritzt und bei −15° bis −10° 2½ Stunden

[1]) *F. Arndt*, B. **46**, 3528 (1913).

langsam weitergerührt. Dann wurde die hellgelbe Diazoniumlösung unter Umschwenken zu einem gekühlten Gemisch von 150 cm³ konz. Salzsäure und etwa 20 g *Gattermann*-Kupfer gegeben und mit 50 cm³ Salzsäure nachgespült. Es trat momentan heftige Stickstoffentwicklung ein. Der leicht verschlossene Kolben blieb 20 Minuten in Kältemischung stehen, dann wurde durch ein säurefestes Filter abgesaugt, das Filtrat (A) mit 300 cm³ Wasser verdünnt und mit 15-proz. Natronlauge nicht ganz neutralisiert und mit Benzol ausgeschüttelt. Der Filterrückstand wurde mit Wasser angerührt, vom unten liegenden Kupfer sorgfältig abdekantiert und mit Benzol unter häufigem Umschütteln auf 70° erwärmt. Die Benzollösungen wurden gesondert getrocknet und mit Aktivkohle geschüttelt. Aus der zweiten Benzollösung wurden nach dem Einengen 3,1 g 2-Chlor-4-nitro-benzthiazol in gelben Nadeln vom Smp. 169—170° gewonnen. Aus der ersten Benzollösung krystallisierten nach dem Einengen und Versetzen mit Petroläther nur 0,3 g der gesuchten Nitroverbindung aus. Durch Abkühlen auf 0° krystallisierten dann in fast farblosen Krystalldrusen 2,2 g 2-Chlor-4-amino-benzthiazol. Die schwach saure Filtratlösung (A) wurde nun zur Bindung des $Cu^{\cdot\cdot}$ mit Natriumtartrat im Überschuss versetzt und mit Natronlauge alkalisch gemacht und warm mit Benzol ausgeschüttelt. Auf diese Weise wurden weitere 1,9 g 2-Chlor-4-amino-benzthiazol gewonnen.

Bei einem früheren, kleineren Ansatz, bei welchem nach der *Gattermann*-Reaktion sogleich filtriert worden war, lag das Verhältnis mehr auf Seite der Nitroverbindung, weshalb nach einem weiteren Reaktionsprodukt gar nicht gesucht wurde. Die hier in salpetersaurer Lösung aufgetretene Reduktion eines Nitrokörpers zum Amin wurde jedenfalls nicht erwartet.

3,175 mg Subst. (IV) gaben 0,366 cm³ $N_2$ (21°, 740 mm)
$C_7H_3O_2N_2SCl$ Ber. N 13,06 Gef. N 13,03%
1,757 mg Subst. (V) gaben 0,244 cm³ $N_2$ (19°, 725 mm)
$C_7H_5N_2SCl$ Ber. N 15,18 Gef. N 15,49%

3,4 g 2-Chlor-4-nitro-benzthiazol wurden in Benzol gelöst und nach Zusatz von Wasser (¼ des Benzolvolumens) mit *Raney*-Nickel und Wasserstoff bei Atmosphärendruck geschüttelt. Die Hydrierung in dieser Emulsion war bei 18° in 1¾ Stunden beendet. Die Benzolschicht wurde von Wasser und Katalysator getrennt und die wässrige Schicht nochmals mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der stark eingeengten und mit Petroläther versetzten Benzollösung krystallisierten 2,8 g 2-Chlor-4-amino-benzthiazol vom Smp. 87—89°. Die Gesamtausbeute an 2-Chlor-4-amino-benzthiazol betrug 6,9 g oder 71% für die Stufen Diazotierung, Ersatz der Diazoniumgruppe durch Chlor und Reduktion der Nitrogruppe zum Amin.

### 4-Amino-benzthiazol (VI).

6,5 g 2-Chlor-4-amino-benzthiazol wurden mit 4 g rotem Phosphor, 10 cm³ Eisessig, 10 cm³ Wasser und 30 cm³ Jodwasserstoffsäure

($d = 1{,}7$) während 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann 100 cm³ Wasser zugesetzt und eine weitere Stunde sieden gelassen. Die abgekühlte Lösung wurde in mit Benzol überschichtete überschüssige Natronlauge gegossen und mit Benzol mehrfach ausgeschüttelt. Die filtrierte Benzollösung wurde mit Natriumbicarbonat und Aktivkohle getrocknet und entfärbt, stark eingeengt und mit Petroläther versetzt. Das 4-Amino-benzthiazol krystallisiert dann in gutem Reinheitsgrad. Ausbeute 4,8 g. Aus Benzol-Petroläther krystallisiert, bildet es spitze Blättchen vom Smp. 94°. Es ist in reinem Zustand ziemlich luft- und lichtbeständig[1]).

4,445 mg Subst. gaben 0,734 cm³ $N_2$ (18°, 736 mm)
$C_7H_6N_2S$ Ber. N 18,67 Gef. N 18,76%

## Chinthiazol (VII).

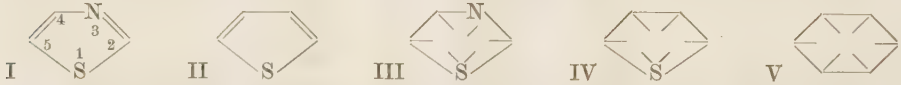
1,9 g 4-Amino-benzthiazol, 1,9 g gemahlenes Arsensäure-anhydrid und 4,2 g wasserfreies Glycerin wurden in einem grossen, mit wirksamem, langsam rotierendem Rührwerk versehenen, Reagenzglas mit seitlichem Rohransatz, dessen oberer Teil als Luftkühler diente, vermischt und unter Kühlung im kalten Glycerinbad 5,2 g konz. Schwefelsäure zugetropft. Dann wurde innert einer Stunde auf 110° erwärmt und hierauf die Temperatur um 5° pro Stunde bis 135° gesteigert, innert 2 weiteren Stunden 140° erreicht und diese Temperatur während einer Stunde genau eingehalten. Nun wurde die Reaktionsmasse mit Eis und Wasser (50 cm³) versetzt und zum Sieden erhitzt und dann noch mit 300 cm³ Wasser ausgekocht, filtriert und das Filtrat mit 2-proz. Sodalösung unter Rühren und Eiskühlung langsam neutralisiert, filtriert und dieses Filtrat auf etwa 100 cm³ eingeengt. Aus der roten Lösung schied sich ein gelbes Öl ab, das in Benzol aufgenommen wurde. Durch weiteres Einengen auf 40 cm³ wurde noch etwas Öl erhalten. Nach dem Abdestillieren des Benzols gewann man beim Abkühlen ein krystallines Produkt, das, aus Benzol-Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle umkrystallisiert, in farblosen flachen Nadeln vom Smp. 158° erhalten wurde. Reinausbeute 0,7 g. Aus Wasser krystallisiert die Verbindung in langen Nadeln, die, ohne zu verwittern, den gleichen Schmelzpunkt zeigen.

3,345 mg Subst. gaben 0,447 cm³ $N_2$ (21°, 740 mm)
$C_{10}H_6N_2S$ Ber. N 15,05 Gef. N 15,11%

[1]) 4-Amino-benzthiazol und 2-Chlor-4-amino-benzthiazol sind normale Amine, die sich in verdünnter Salzsäure diazotieren lassen und mit $\beta$-Naphtol zu roten Farbstoffen kuppeln.

## Strukturchemische Untersuchungen II.
## Über die Struktur der Thiazolverbindungen und zur Kenntnis der Fe$^{\cdot\cdot}$-spezifischen Gruppe.

Wie wir in früheren Mitteilungen[1]) bereits ausführten, lassen die üblichen Strukturformeln für Thiazol und Thiophen nicht die Zugehörigkeit dieser Verbindungen zur Reihe der „aromatischen" Ringsysteme erkennen. Die mit der Formel I bzw. II gegebene Verteilung der Valenzen hebt die nach der Vorstellung von *Kekulé* für die aromatischen Ringe charakteristische und z. B. im Pyridin mögliche Oscillation der Bindungen zwischen Einfach- und Doppel-Bindungen auf. *Bamberger*[2]) hatte seinerzeit versucht, durch eine hexazentrische Formel diesen Zusammenhang zwischen den „aromatischen" Fünfringen (III, IV) und Benzol (V) zum Ausdruck zu bringen.




Die neueren Vorstellungen über das Wesen der aromatischen Struktur haben diese *Bamberger*'schen Formeln verdeutlicht. Man muss danach annehmen, dass die mit der klassischen Formelbildern zu beschreibenden Strukturen nur Grenzformen darstellen und dass z. B. die Formeln von *Kekulé*, *Dewar*, *Ladenburg* und *Claus* an dem mesomeren Zustand des Benzols nur als Grenzformen beteiligt sind[3]).

Auf das Thiazol bzw. Thiophen übertragen, führt dies zur Annahme einer Mesomerie[4]), die durch die wichtigsten Grenzformen[5]):

---

[1]) *H. Erlenmeyer, H. M. Weber*, Helv. **21**, 863 (1938); *H. Erlenmeyer, H. M. Weber* und *P. Wiessmer*, Helv. **21**, 1017 (1938). [2]) B. **24**, 1758 (1891).

[3]) Siehe *B. Eistert*: „Tautomerie und Mesomerie" 1938; *L. Pauling*: „The nature of the chemical bond" 1939.

[4]) Elektronenformeln sind durch stärkeren Druck kenntlich gemacht.

[5]) Unter Weglassung z. B. der polaren Grenzformen.

sich wiedergeben lässt. Die Besonderheit des aromatischen Schwefels lässt sich demnach auf die Fähigkeit zurückführen, sich an solchen mesomeren Strukturen zu beteiligen, wobei eine ausgesprochene Äquivalenz besteht zwischen

$$=CH—CH= \longleftrightarrow —CH=CH— \quad \text{und} \quad —S— \longleftrightarrow =S=$$

In neuester Zeit haben *V. Schomaker* und *L. Pauling*[1]) eine genauere Analyse des Thiophens durchgeführt. Sie kommen auf Grund von Elektronen-Beugungsversuchen und Messungen des Dipolmoments für Thiophen zum Schluss:

„The consideration of the data suggests about 10% contribution by these structures involving more than eight electrons in the outer shell of the sulfur atom."

Wir haben zur Begründung dieser Vorstellung beim Thiazol seinerzeit Austauschversuche von 4-Methyl-thiazolverbindungen in Deuteriumoxyd durchgeführt[2]), deren Ergebnisse dafür sprachen, dass z. B. im 4-Methyl-thiazol folgende Grenzform in tautomerer

Form reagieren, d. h. austauschen kann. Rein chemisch haben sodann die Untersuchungen von *J. P. Wibaut* und *H. E. Jansen*[3]) und von *E. Ochiai* und *F. Napasawa*[4]) gezeigt, dass Thiazol und Derivate bei Halogenierungen, Nitrierungen, Sulfonierungen und anderen typischen Reaktionen sich wie Pyridinderivate, d. h. als aromatische Verbindungen verhalten.

Die Übereinstimmung, die fast durchgehend zwischen Thiophen- und Benzolderivaten z. B. in den Siedepunkten — als einfachstes Mass für die molekularen Feld-Kräfte — herrscht, ist besonders auffällig[5]). Diese Ähnlichkeit ist auch noch weitgehend zwischen den Verbindungen des Thiazols und des Pyridins vorhanden, wobei noch der Vergleich von 2- und 4-, d. h. symmetrisch zum —N= substituierten Thiazolverbindungen von Interesse ist[6]).

---

[1]) Am. Soc. **61**, 1779 (1939).
[2]) *H. Erlenmeyer, H. M. Weber* und *P. Wiessmer*, loc. cit.
[3]) R. **53**, 77 (1934); B. **72**, 1708 (1939).
[4]) B. **72**, 1470 (1939).
[5]) Für Thiophenderivate siehe *H. Erlenmeyer* und *M. Leo*, Helv. **16**, 1381 (1933).
[6]) Hingegen sind Differenzen deutlich bei: 2-Chlor-thiazol Sdp. 144° und 2-Chlor-pyridin Sdp. 170°; 2-Brom-thiazol Sdp. 171° und 2-Brom-pyridin Sdp. 193°.

| | Sdp. | | Sdp. |
|---|---|---|---|
| Thiazol . . . . . | 116,8° | Pyridin . . . . . | 115,3° |
| 2-Methyl-thiazol . . . . | 128°(729 mm) | 2-Methyl-pyridin . . . . | 130° |
| 4-Methyl-thiazol . . . . | 133° | | |
| 2-Phenyl-thiazol . . . . | 268° | 2-Phenyl-pyridin . . . . | 266° |
| 4-Phenyl-thiazol . . . . | 273° | | |
| 2,4-Dimethyl-thiazol. . . | 145°(719 mm) | 2,6-Dimethyl-pyridin . . | 145° |
| 2-Methyl-4-phenyl-thiazol | 284° | 2-Methyl-6-phenyl-pyridin | 281° |
| 4-Methyl-2-phenyl-thiazol | 279°(724 mm) | | |
| 2,4,5-Trimethyl-thiazol . | 167°(717 mm) | 2,3,6-Trimethyl-pyridin . | 173°(734 mm) |
| Thiazol-5-carbonsäure-äthylester . . . . . | 104° (12 mm) | Nicotinsäure-äthylester . | 107° (17 mm) |

Dass im Gegensatz zu diesen und zu anderen Ähnlichkeitsbeziehungen[1]) auch eine in qualitativen Eigenschaften feststellbare Verschiedenheit in der aromatischen Struktur des Thiazols und Pyridins vorhanden ist, haben die Vergleiche von Thiazolyl-methyl- bzw. -phenyl-ketoxim und Pyridyl-methyl- bzw. -phenyl-ketoxim gezeigt[2]). Nur die angeführten Pyridin-Verbindungen geben mit Ni$^{++}$ ein charakteristisches Innerkomplexsalz.

Sodann hatten wir bereits früher über Versuche berichtet, in denen die dem $\alpha,\alpha'$-Dipyridyl (VI) entsprechenden isosteren Dithiazolyl-Verbindungen hergestellt und ihr Verhalten gegen Fe$^{++}$ geprüft wurde. $\alpha,\alpha'$-Dipyridyl gibt, wie *F. Blau*[3]) gezeigt hat, mit Eisen(II)-salzen eine charakteristische analytisch verwertbare dunkelrot gefärbte Innerkomplexverbindung von der Formel $[Fe(C_{10}H_8N_2)_3]\cdot X_2$.

Zur weiteren Charakterisierung dieser Verbindung sei erwähnt, dass es *A. Werner*[4]) gelang, sie in optische Antipoden zu zerlegen; *L. A. Welo*[5]) fand, dass $[(Fe(C_{10}H_8N_2)_3]Br_2$ diamagnetisch ist und demnach ein echter Durchdringungskomplex vorliegt[6]).

Als erstes der isosteren Dithiazolyle wurde von *H. Erlenmeyer* und *E. Schmid*[7]) das 2,2'-Dithiazolyl (VII) gewonnen und ermittelt, dass es mit Fe$^{++}$ in wässriger Lösung keine Reaktion gibt. Erst bei höherer Temperatur lässt sich eine rötliche Färbung feststellen, die aber beim Abkühlen der Lösung wieder verschwindet, wobei 2,2'-Dithiazolyl auskrystallisiert.

VI

VII

VIII

[1]) Über Darstellung und Eigenschaften der dem „Coramin" entsprechenden Thiazolverbindung siehe *H. Erlenmeyer* und *H. von Meyenburg*, Helv. **20**, 204 (1937).

[2]) *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*, Helv. **23**, 197 (1940).

[3]) M. **19**, 647 (1898). [4]) B. **45**, 435 (1912).

[5]) Phil. Mag. [7] **6**, 505 (1928).

[6]) Siehe *W. Klemm*, „Magnetochemie" (1936), S. 183.

[7]) Helv. **22**, 698 (1939).

Für 4,4′-Dithiazolyl (VIII) fanden wir[1]), dass die Base in Gegenwart von Fe·· in Lösung geht, ohne dass aber eine Färbung auftritt. Über die Zusammensetzung der aus Fe·· und 2,2′-Dithiazolyl sich bei höheren Temperaturen und aus 4,4-Dithiazolyl mit Fe·· in Lösung sich bildenden Salze konnte nun durch Isolierung der entsprechenden Bromide Aufschluss erhalten werden.

Man arbeitet dabei mit Vorteil derart, dass auf eine Lösung der Base in Bromwasserstoffsäure im geschlossenen Gefäss die berechnete Menge von festem Eisen(II)-sulfat gegeben wird. Darauf fügt man tropfenweise Natriumhydroxydlösung hinzu, bis aus der noch sauren Lösung die Komplexverbindung sich abzuscheiden beginnt. Bei einer langsamen Krystallisation werden gut ausgebildete Krystalle erhalten.

Aus 4,4′-Dithiazolyl und Eisen(II)-sulfat wurden aus bromwasserstoffsaurer Lösung nahezu farblose, in der Durchsicht bei dicker Schicht schwach lachsrote Krystalle erhalten, die ihr Krystallwasser bei 120° unter Gelbfärbung abgeben. Die Analyse ergab für die Verbindung die Formel $[Fe(C_6H_4N_2S_2)_2]Br_2 \cdot 2\,H_2O$.

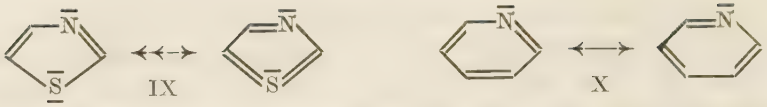
2,2′-Dithiazolyl, das mit Eisen(II)-sulfat in neutraler Lösung direkt zu keiner Verbindung zusammentritt, gibt gleichfalls auf diese Weise aus bromwasserstoffsaurer Lösung intensiv korallenrot gefärbte Krystalle. Nach der Analyse hat die Verbindung die Formel $[Fe(C_6H_4N_2S_2)_2]Br_2 \cdot 2\,H_2O$. Mit neutralem Wasser versetzt, zersetzen sich diese Krystalle momentan unter Entfärbung und Abscheidung von 2,2′-Dithiazolyl.

Die beiden Dithiazolyle geben nach diesen Versuchen mit Fe·· einen vom $[Fe(C_{10}H_8N_2)_3]$·· vollkommen abweichenden Typus von Komplexverbindung, in dem Eisen die Koordinationszahl 4 besitzt. Die Verbindungen entsprechen hierin Komplexsalzen, die Eisen(II)-salze mit anderen Basen geben, so mit Pyridin z. B. $[Fe(C_5H_5N)_4]Br_2$.

Wir glauben, dass sich dieses abweichende Verhalten der Dithiazolyle gegenüber Dipyridyl auf Grund der Unterschiede in der aromatischen Struktur von Pyridin und Thiazol in der folgenden Weise verstehen lässt.

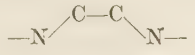
Auf Grund unserer früheren Versuche und in Übereinstimmung mit den Berechnungen von *V. Schomaker* und *L. Pauling* am Thiophen muss man annehmen, dass an der Struktur des Thiazols (IX) und auch entsprechend an der Struktur der Dithiazolyle die Grenzformen mit =S= nur zu wenigen Prozenten beteiligt sind, so dass die den klassischen Formeln entsprechenden Grenzformen bei weitem überwiegen. Im Gegensatz hierzu folgt aus der Symmetrie des Pyridins, dass die beiden entsprechenden Grenzformen des Pyridins (X) an der mesomeren Struktur im gleichen Umfang beteiligt sind.

[1]) *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*, Helv. **22**, 938 (1939).



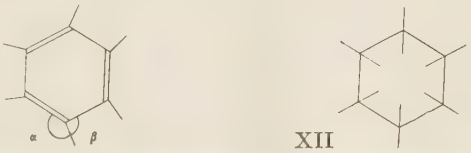
IX X

Neben einer Beeinflussung der „Resonanzenergie" der Molekel wird sich nun dieses Überwiegen einer Grenzform bei den Dithiazolylen auch direkt in den Valenzwinkeln und den Atomabständen der Fe··-spezifischen Gruppe



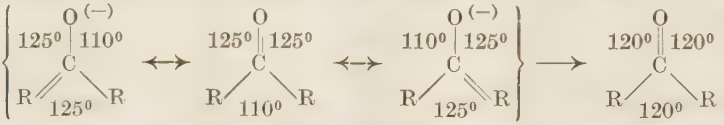
auswirken.

Auf den direkten Zusammenhang zwischen Mesomerie und Valenzwinkel ist bereits mehrfach hingewiesen worden. Nach *L. Pauling*[1]) würde z. B. bei einem Benzol mit der *Kekulé*'schen Formel ohne Mesomerie (XI), d. h. einer Struktur, in der jedes H—C unsymmetrisch zwischen einer doppelten und einer einfachen C—C-Bindung steht, der Winkel $\alpha = 125^0$ und $\beta = 110^0$ betragen. Für das mesomere Benzol XII gilt hingegen für alle Winkel der Wert von $120^0$ [2]).



XI XII

In neuester Zeit hat *A. Lüttringhaus*[3]) in interessanten experimentellen Untersuchungen gezeigt, dass im Benzophenon und seinen Derivaten der Winkel der Kohlenstoffvalenzen in der Gruppe R—C(=O)—R gegenüber dem normalen Wert stark gespreizt ist und deutet diesen Befund auf Grund der Mesomerie, die zwischen den Grenzformen



vorhanden ist. Diese Mesomerie bewirkt, dass der normale Winkel C—C—C von $110^0$ auf $120^0$ gespreizt wird.

Wendet man diese Vorstellung auf die Struktur des Dipyridyls und der Dithiazolyle an, so muss man erwarten, dass die erwähnte, stark die den klassischen Formeln entsprechenden Grenzformen bevorzugende Mesomerie der Thiazolverbindungen sich in den Valenzwinkeln dieser Verbindungen stark auswirkt und zwar derart, dass die Strukturen fast die Winkel der reinen Grenzform aufweisen[4]).

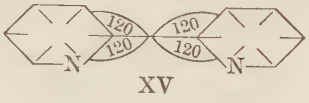
[1]) „The nature of the chemical bond", S. 406.

[2]) *Mills* und *Nixon* (Soc. **1930**, 2510) nehmen für $\alpha = 109{,}5^0$ und für $\beta = 125{,}25^0$ an. Im Zusammenhang damit begründen diese Autoren die Vorstellung, dass beim Dihydrinden und beim Tetralin im aromatischen Ring eine der beiden möglichen *Kekulé*'schen Grenzformen stark überwiegt, indem im ersten Beispiel die beiden Ringen gemeinsame C—C-Bindung näher bei der einfachen, im zweiten Falle bei der doppelten Bindung liegt.

[3]) *A. Lüttringhaus* und *K. Buchholz*, B. **73**, 134 (1940).

[4]) Diese Vorstellung lässt sich in gleicher Weise auch auf das Helv. **23**, 197 (1940) untersuchte Beispiel der Ni··-spezifischen Gruppe anwenden.

In erster Annäherung ergeben sich demnach unter Berücksichtigung der Valenzwinkel folgende Strukturformeln.




XV

XIII

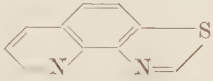
XIV

Im 2,2′-Dithiazolyl (XIII) und im 4,4′-Dithiazolyl (XIV) besitzt also die Gruppe

verglichen mit Dipyridyl XV stark abweichende Valenzwinkel, so dass sich nach unseren Vorstellungen das unterschiedliche Verhalten dieser Verbindungen gegenüber Fe·· auf Grund dieser Strukturverschiedenheiten verstehen lässt.

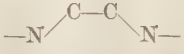
Es war nun noch interessant, eine Verbindung herzustellen und zu prüfen, in der gegenüber den Dithiazolylen eine noch weitergehende Angleichung an die Struktur der Fe··-spezifischen Gruppe vorhanden ist, wie sie das $\alpha,\alpha'$-Dipyridyl und wie *F. Blau*[1]) gezeigt hat, auch das o-Phenanthrolin XVI besitzt.

XVI




XVII

Dieser Forderung genügt das Ringsystem Pyridino-2′,3′ : 4,5-benzthiazol (XVII), das von uns für diese Untersuchung hergestellt wurde[2]). In dieser Verbindung sind mit Sicherheit die bei den Dithiazolylen möglichen störenden Einflüsse auf die freie Drehbarkeit der —C—C-Bindung durch die Fixierung aufgehoben und auch sonst sollte die Struktur der




Gruppe der Struktur der Fe···-spezifischen Gruppe im Phenanthrolin in Abständen und Winkeln weitgehendst ähnlich sein.

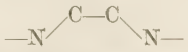
Die qualitative Prüfung des Verhaltens der von uns „Chinthiazol" genannten Verbindung gegenüber Fe·· ergab, dass eine wässrige Lösung von Eisen(II)-sulfat mit Chinthiazol sofort eine zitronengelbe Färbung gibt. Bei quantitativen Versuchen zeigte es sich, dass Fe·· noch in einer Konzentration von 1 mg im Liter zu erkennen ist. Die sich dabei bildende gefärbte Eisen(II)-Komplex-

[1]) M. **19**, 647 (1898).

[2]) *H. Erlenmeyer* und *H. Ueberwasser*, Helv. **23**, 328 (1940).

verbindung konnte als Bromid in Form von citronengelben Krystallen abgeschieden werden. Die Analyse der Verbindung ergab die Formel $[Fe(C_{10}H_6N_2S)_2]Br_2 \cdot 2\ H_2O$, so dass auch in diesem Komplexsalz Fe$^{\cdot\cdot}$ nur die Koordinationszahl vier besitzt.

Es zeigt demnach auch Chinthiazol im Gegensatz zu o-Phenanthrolin gegenüber Fe$^{\cdot\cdot}$ ein qualitativ verschiedenes Verhalten, woraus man folgern muss, dass die Gruppe



auch im Chinthiazol noch nicht die im Dipyridyl bzw. o-Phenanthrolin vorliegende Fe$^{\cdot\cdot}$-spezifische Struktur besitzt. Es lassen sich zur Begründung für den Thiazolring des Chinthiazols entsprechende Überlegungen wie bei den Dithiazolylen anführen.

## Experimenteller Teil.

Zur präparativen Darstellung der Eisen(II)-Komplexverbindungen musste ein besonderes Verfahren ausgearbeitet werden, da eine einfache Abscheidung der Salze aus einer Lösung der beiden Komponenten auch bei Salzzusatz keine analytisch reine Verbindungen ergab. Es zeigte sich, dass man zu reinen Präparaten gelangt, wenn man von sauren z. B. bromwasserstoffsauren Lösungen ausgehend durch Neutralisation mit Natriumhydroxyd-Lösung eine Menge von Salz, d. i. Natriumbromid erzeugt, die wohl zur Ausfällung des Eisen(II)-komplexes auf Grund der Massenwirkung ausreicht, aber nicht durch Abscheidung von krystallisiertem Natriumbromid den Niederschlag verunreinigt.

Es werden 5—50 mg Eisen(II)-sulfat in Form weniger Krystalle in einem Wägeröhrchen abgewogen, desgleichen in einem zweiten Wägeröhrchen die zur Komplexbildung berechnete Menge organischer Base. Letztere wird in einem 50 cm$^3$-Kölbchen in einer abgemessenen Menge (3—6 cm$^3$) 5-n. HBr gelöst und das Kölbchen mit dreifach durchbohrtem Gummistopfen, durch welchen ein Y-Rohr, eine kleine Bürette (10 cm$^3$) und ein auf Evakuierung umschaltbares Bunsenventil angeschlossen werden, verschlossen. An das, bis in die Nähe der Flüssigkeit reichende Y-Rohr wird einerseits mittels eines kurzen Stücks gereinigten Gummischlauchs das Wägeröhrchen mit Eisen(II)-sulfat angeschlossen, durch den andern Schenkel ein langsamer sauerstoffreier Stickstoffstrom eingeleitet. Die Luft wird durch mehrfaches Evakuieren aus dem Kölbchen entfernt und durch Stickstoff ersetzt. Hierauf wird das Eisen(II)-sulfat durch Kippen des Wägeröhrchens zugegeben und durch gelindes Erwärmen gelöst, danach tropfenweise (unter Umschwenken) aus der Bürette 15-n. NaOH zugegeben, bis aus der noch sauren Lösung die Abscheidung der Komplexverbindung beginnt; durch Erwärmen und langsames

Abkühlen erhält man gut ausgebildete Krystalle. Diese werden auf einem Filterchen gesammelt und mit einigen Tropfen Wasser, dann mit Aceton oder nach dem Trocknen mit Toluol gewaschen.

Zur Kontrolle der Methode wurde auf die angegebene Weise aus o-Phenanthrolin der Eisen(II)-komplex als Bromid hergestellt, und es wurde dabei das von *F. Blau* beschriebene Tri-phenanthrolin-eisen(II)-bromid erhalten.

Die drei von uns hergestellten thiazolhaltigen Basen ergaben die folgenden Fe$^{++}$-Komplexsalze, in denen das Eisen, wie aus den Analysen hervorgeht, die Koordinationszahl vier betätigt.

### Di-(2,2′-dithiazolyl)-eisen(II)-bromid.

Intensiv korallenrote Krystalle, die gegenüber neutralem Wasser unbeständig sind und sich fast momentan zersetzen, indem sich an der Oberfläche der Krystalle eine Kruste von 2,2′-Dithiazolyl bildet.

3,545 mg Subst. gaben 0,500 mg $Fe_2O_3$
4,387 mg Subst. gaben 0,376 cm$^3$ $N_2$ (20°, 744 mm)
5,043 mg Subst. verbrauchten 0,168 cm$^3$ 0,1-n. $AgNO_3$

$[Fe(C_6H_4N_2S_2)_2]Br_2 \cdot 2\,H_2O$ Ber. Fe 9,50 N 9,52 Br 27,15%
Gef. „ 9.87 „ 9,56 „ 25,80%

Fe : Br : N = 1 : 1.95 : 3,98

### Di-(4,4′-dithiazolyl)-eisen(II)-bromid.

Nahezu farblose, in der Durchsicht bei dicker Schicht schwach lachsrot erscheinende Krystalle, die ihr Krystallwasser beim Erwärmen auf 120° unter Gelbfärbung abgeben.

3,476 mg Subst. gaben 0,476 mg $Fe_2O_3$
3,835 mg Subst. gaben 0,322 cm$^3$ $N_2$ (16°, 739 mm)
7,294 mg Subst. verbrauchten 0,246 cm$^3$ 0,1-n. $AgNO_3$

$[Fe(C_6H_4N_2S_2)_2]Br_2 \cdot 2\,H_2O$ Ber. Fe 9,50 N 9,52 Br 27,15%
Gef. „ 9,58 „ 9,64 „ 27,0%

Fe : Br : N = 1 : 1,97 : 4,01.

### Di-(chinthiazol)-eisen(II)-bromid.

Intensiv citronengelbe Krystalle.

3,586 mg Subst. gaben 0,458 mg $Fe_2O_3$
3,760 mg Subst. gaben 0,300 cm$^3$ $N_2$ (22°, 741 mm)
3,584 mg Subst. verbrauchten 0,114 cm$^3$ 0,1-n. $AgNO_3$

$[Fe(C_{10}H_6N_2S)_2]Br_2 \cdot 2\,H_2O$ Ber. Fe 8,94 N 8,96 Br 25,60%
Gef. „ 8,94 „ 9,00 „ 25,45%

Fe : Br : N = 1 : 1,98 : 402

Wir möchten auch an dieser Stelle dem Kuratorium der *Ciba-* und der *J. Brodbeck-Sandreuter-Stiftung* für die Unterstützung der Untersuchungen unseren verbindlichen Dank sagen.

## Curriculum vitae.

Ich, *Hellmut Ueberwasser*, von Riehen (Basel-Stadt), wurde am 29. Januar 1913 in Riehen als Sohn des August Bernhard Ueberwasser (gest. 29. April 1925) und seiner Gattin Dorette geb. Clausen geboren.

Ich besuchte in Riehen die Primarschule, in Basel das Untere Gymnasium und trat dann in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über, wo ich im Frühjahr 1932 das Reifezeugnis erhielt. Zum Studium der Chemie immatrikulierte ich mich im Sommersemester 1932 in Basel.

Ich arbeitete zunächst in der anorganischen Abteilung der chemischen Anstalt unter Leitung von Herrn Professor Dr. Fr. Fichter und bestand im Frühjahr 1936 das Vorexamen in anorganischer und analytischer Chemie. Vom Sommersemester 1936 an war ich unter Leitung der Herren Professoren Dr. H. Rupe und Dr. P. Ruggli mit organisch-chemischen Arbeiten beschäftigt. Das Vorexamen in organischer Chemie bestand ich im Winter 1937.

Die vorliegende Arbeit habe ich unter der Leitung von Herrn Professor Dr. H. Erlenmeyer in der Zeit vom Frühjahr 1938 bis Sommer 1940 ausgeführt.

Im Verlaufe meiner Studien besuchte ich die Vorlesungen und Praktika der Herren Professoren: A. L. Bernoulli, H. Erlenmeyer, Fr. Fichter, R. Flatt, A. Hagenbach, W. Kuhn, P. Ruggli, H. Rupe, H. Staub, M. Wehrli, H. Zickendraht. Allen diesen Herren möchte ich an dieser Stelle für ihre Bemühungen bestens danken.

Mein ganz besonderer, herzlicher Dank gilt meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Erlenmeyer.